(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号

特開平7－223966

(43)公開日　平成７年(1995)８月22日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	庁内整理番号	ＦＩ	技術表示箇所
Ａ６１Ｋ 38/00	ＡＢＬ			
9/08		Ｖ		
31/73				
			Ａ６１Ｋ 37/18	ＡＢＬ

審査請求　未請求　請求項の数５　ＯＬ　（全５頁）

(21)出願番号　特願平6－14658

(22)出願日　平成６年(1994)２月８日

(71)出願人　000002369
セイコーエプソン株式会社
東京都新宿区西新宿２丁目４番１号

(72)発明者　岩垂　安彦
長野県諏訪市大和３丁目３番５号　セイコーエプソン株式会社内

(74)代理人　弁理士　鈴木　喜三郎　（外１名）

(54)【発明の名称】　眼科用人工涙液

(57)【要約】

【構成】　加水分解コラーゲンペプチド、キトサン加水分解成分等の生体適合性、保水性、親水性の高い成分を含むことにより、ドライアイによる涙液不足を補うことができる眼科用人工涙液。

【効果】　本発明は、水への溶解性、保湿性、生体適合性の高い親水性成分を含む眼科用人工涙液であるため、本発明品を点眼することでドライアイによる涙液不足を補うことができ、コンタクトレンズの装用性が向上する効果がある。またコンタクトレンズ表面に親水膜を付与することで、保水性を向上させ装用時の不快な曇りの発生やコンタクトレンズ表面の破水による視力の散乱等の防止及び人工涙液またはコンタクトレンズ表面の細菌汚染を防止することができる。さらにその優れた保湿性、殺菌性等により角膜創傷等の保護剤としての効果もある。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】加水分解コラーゲンペプチドを必須成分とすることを特徴とする眼科用人工涙液。

【請求項2】加水分解コラーゲンペプチド及び殺菌性成分としてキトサン加水分解成分を含むことを特徴とする眼科用人工涙液。

【請求項3】キトサン加水分解成分を必須成分とすることを特徴とする眼科用人工涙液。

【請求項4】上記加水分解コラーゲンペプチドの平均分子量が８００～５０００であることを特徴とする請求項１又は２記載の眼科用人工涙液。

【請求項5】上記キトサン加水分解成分の平均分子量が１０００～８０００であることを特徴とする請求項２又は３記載の眼科用人工涙液。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【産業上の利用分野】本発明は、ドライアイ患者に涙液の代わりとして用いることができる人工涙液点眼剤に関するものであり、コンタクトレンズ装用者、眼障害患者等に用いることができる。

【０００２】

【従来の技術】人体の涙液は、眼を外部の紫外線、赤外線、塵、微生物、その他の生体異物から防御するという重要な役割を持っている、また正常な視力を得るための一種のレンズとしての機能をも有している。しかしながらこの涙液量は個人差が大きく、日本人の約２割は涙液量が少ないドライアイであると推定され、ドライアイは眼の機能上大きな欠点であり常に乾燥する状況が発生する。特にコンタクトレンズ装用者にとってはその視力補正及び装用適合性において問題となり、ドライアイのコンタクトレンズ装用者は短時間装用あるいは頻繁な人工涙液の点眼を余儀なくさせられる。事実人工涙液の点眼で水分を補い、コンタクトレンズ表面に乾燥付着したムチン類を洗い流すことでコンタクトレンズ装用の継続が可能となる。　よって一般的には個人に適合したコンタクトレンズの選択と装用方法及び人工涙液の点眼が効果的である。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】現在用いられる人工涙液は例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビン酸からなるレンズティアＳ（参天アラガン株式会社製）、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸、ＥＤＴＡ－２Ｎａ、ポリソルベート８０、グルコン酸クロルヘキシジンからなるマイティアＣＬ（千寿製薬株式会社製）、コンドロイチン硫酸ナトリウム、クロロブタノールからなるコンドロン点眼液１％（科研製薬株式会社製）等が挙げられる。しかしながら、前２者の点眼剤はソルビン酸、グルコン酸クロルヘキシジン等の化学合成物質の防腐・殺菌剤を含み、これら防腐・殺菌剤が眼アレルギーを引き起こすことは周知の事実であり、さらに

2

ソフトコンタクトレンズに吸着残存することも確認されている（ドライアイ、坪田一男著等）。　また、後者のコンドロイチン硫酸ナトリウムは生体の細胞間マトリックス成分の一つであり、創傷の保護剤としてその有効性が認められ、また角膜剥離手術時及びコンタクトレンズ装用時の角膜保護に有効であることが確認されている。しかしながら、コンドロイチン硫酸ナトリウムは数万～数十万の分子量を持つ高分子であるため変性、乾燥等の条件にさらされると水溶解性が低下する。よってコンタクトレンズ装用者が点眼した場合、コンタクトレンズ表面に残存固着することもあり好ましくない。

【０００４】そこで、本発明は、これらの問題点を解決することを課題として鋭意研究を行い到達したものである。即ち、本発明の目的は、水への溶解性、保湿性、生体適合性の高い親水性成分を含む眼科用人工涙液を提供することである。

【０００５】

【課題を解決するための手段】本発明は、生体成分であるコラーゲンを加水分解して得られる中低分子量の加水分解コラーゲンペプチド及び、高い生体適合性及び殺菌性を持つキトサンを加水分解して得られるキトサン加水分解成分を用いることで本目的が達成されることを見いだした。またキトサン加水分解成分の一部はキトサンと同様に殺菌効力を示すため、微生物汚染防止剤としての作用を持つ。本発明はこの様な知見に基づいて完成されたものであり、（１）加水分解コラーゲンペプチドを必須成分とすることを特徴とする眼科用人工涙液、（２）加水分解コラーゲンペプチド及び殺菌性成分としてキトサン加水分解成分を含むことを特徴とする眼科用人工涙液、（３）キトサン加水分解成分を必須成分とすることを特徴とする眼科用人工涙液、（４）上記加水分解コラーゲンペプチドの平均分子量が８００～５０００であることを特徴とする眼科用人工涙液、（５）上記キトサン加水分解成分の平均分子量が１０００～８０００であることを特徴とする眼科用人工涙液、を要旨とするものである。

【０００６】以下本発明を具体的に説明すると、コラーゲンは生体結合組織の主成分でありグリシン、プロピン、ヒドロキシプロリンを多く含むタンパク質である。コラーゲンそのものは一般的に水不溶性であり、その変性処理した物はゼラチンと呼ばれ水溶性で食品、化粧品、医薬品等の増粘剤として広く使用されている。しかしながらゼラチンは高分子のタンパク質であるため、コンタクトレンズ等に付着すると取れにくく、一度乾燥すると水への溶解性が極度に低下する欠点を有する。よってコンタクトレンズに残存し汚れ成分の一つとなってしまう。しかしながらコラーゲンを加水分解して得られる加水分解コラーゲンペプチドは上記の様な欠点はなく良好な水溶性を示し、さらにコンタクトレンズ等の表面に親水性膜を形成し良好な保湿性を与え、また水溶性のペ

プチドであるために容易にコンタクトレンズ表面より吸脱着することができる。

【０００７】本発明で用いられる加水分解コラーゲンペプチドは平均分子量が８００～５０００であり、８００以下では親水性、保湿性効果が十分でなくさらにレンズ内部への取り込みも懸念されるので好ましくなく、また５０００以上では分子量が大きく水溶性の低下及びコンタクトレンズ等の表面への吸脱着の点で不都合である。加水分解コラーゲンペプチドは生体成分のコラーゲン分子の断片であるため、生体に対する適合性及び安全性が高い。

【０００８】本発明で用いられるキトサン加水分解成分は、蟹あるいは海老の外殻の主成分であるキチンを脱アセチル化したキトサンを加水分解して得られるものである。キトサンは多糖類であり、その生体に対する親和性、適合性が非常に優れていることが知られ、創傷保護膜やインプラント材料として利用されている。また優れた増粘多糖類であるため安全性の高い増粘剤として食品、化粧品等にも用いられている。さらには抗菌活性をも示し、医療用抗菌性繊維の抗菌性成分として用いられており、安全性、生体適合性、抗菌活性の面で非常に有用な成分である。しかしながらキトサンは高分子の多糖類であるため、変性あるいは一度乾燥すると水溶解性が低下しコンタクトレンズ表面等に残存し易くなるという欠点を有する。この様な欠点が、ある範囲内では分子量依存的になくなることを見いだし、さらに特定の分子量範囲内ではコンタクトレンズ表面等への容易な吸脱着性が認められた。よって本発明で用いられるキトサン加水分解成分は、平均分子量が１０００～８０００であり、１０００以下では親水性、保水性効果が十分でなくさらにレンズ内部への取り込みも懸念されるので好ましくなく、また８０００以上では分子量が大きく水溶性の低下及びコンタクトレンズ表面等への吸脱着の点で不都合である。キトサン加水分解成分はキトサンと同様な機能を持つため、生体適合性、親和性、抗菌活性の面で非常に有用で、コンタクトレンズ表面等への親水性・保水性付与、眼瞼内細菌等の殺菌、人工涙液の防腐効果、生体への安全性確保が期待できる。加水分解は酵素分解あるいは酸による分解等一般的な方法で行うことができる。

【０００９】本発明の点眼剤は、これらの成分以外に従来公知の成分を含むことができる。涙液と同じ液性を保つためのリン酸とその塩やホウ酸とその塩等のｐＨ緩衝剤、涙液と同じ浸透圧を保つための塩化ナトリウムや塩化カリウム等の無機塩、酸素や紫外線による酸化劣化を防ぐための酢酸トコフェロールやアスコルビン酸化合物等の抗酸化剤、炎症を防ぐためのグリチルリチン酸塩等の抗炎症剤等を含むことができる。本発明の眼科用人工涙液は、以上のようにして得られた生体適合性、親水性、保湿性等が優れた点眼剤でありその有用性が期待できる。

【００１０】

【作用】本発明による眼科用人工涙液は、加水分解コラーゲンペプチド及びキトサン分解成分が親水性、保水性、生体適合性を示し、安全性の高い人工涙液の役割を果たす。

【００１１】

【実施例】以下実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【００１２】（実施例１）

【００１３】

【表１】

塩化ナトリウム	７００ ｍｇ
塩化カリウム	１００ ｍｇ
加水分解コラーゲンペプチド（Ａ）	８００ ｍｇ

【００１４】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。　この液についてコンタクトレンズの接触角変化、コンタクトレンズの透過率変化、眼粘膜刺激性について評価した。

【００１５】＜評価基準＞

（ａ）コンタクトレンズの接触角変化試験

本実施例で得た眼科用人工涙液２滴をコンタクトレンズ（ポリコンＨＤｋ、セイコーコンタクトレンズ株式会社製）凸面に滴下し綿棒にて表面に塗布し、室温にて１時間乾燥させた。次に市販の接触角計を用い、コンタクトレンズ凸面の接触角を測定した。その結果、塗布前には接触角が９７°であったのに対し塗布後は６４°まで低下し良好な親水性化効果を示した。

【００１６】（ｂ）コンタクトレンズの透過率変化

本実施例で得た眼科用人工涙液２滴をコンタクトレンズ（ポリコンＨＤｋ、セイコーコンタクトレンズ株式会社製）凸面に滴下し綿棒にて表面に塗布し、室温にて１時間乾燥させた。次に水道水で３０秒間すすいだ後エアーにてブロー乾燥させた。この操作を２０回繰り返し点眼剤処理コンタクトレンズを得た。このコンタクトレンズを５０ｍｌの水道水中に入れ１５分間撹拌し親水性化成分を離脱させた。この時、未処理のコンタクトレンズの透過率、点眼剤処理コンタクトレンズの透過率、水道水による離脱処理後の透過率を測定した。その結果、点眼剤処理後は明らかに親水性化成分の吸着が認められたが、水道水による離脱処理によって親水性化成分の吸着は消失しコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認された。

【００１７】（ｃ）眼粘膜刺激性試験

コンタクトレンズケア用品安全性自主基準　眼粘膜刺激性　ソフトコンタクトレンズの方法（コンタクトレンズ協会制定）に従って行った。試供点眼剤は原液のまま用いた。その結果眼刺激性は認められなかった（陰性）。

【００１８】（実施例２）

【００１９】

【表２】

5

塩化ナトリウム	600 mg
塩化カリウム	100 mg
加水分解コラーゲンペプチド（B）	700 mg

【００２０】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。　この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９７°であったのに対し塗布後では６６°まで低下し良好な親水性化効果を示した。また親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認され、眼刺激性は認められなかった。

【００２１】（実施例３）

【００２２】

【表３】

塩化ナトリウム	550 mg
塩化カリウム	100 mg
加水分解コラーゲンペプチド（B）	200 mg
グリチルリチン酸ジカリウム	200 mg

【００２３】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。　この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９８°であったのに対し塗布後では７１°まで低下し良好な親水性化効果を示した。また親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認され、眼刺激性は認められなかった。

【００２４】（実施例４）

【００２５】

【表４】

塩化ナトリウム	550 mg
塩化カリウム	100 mg
キトサン加水分解成分（A）	600 mg

*

グリチルリチン酸ジカリウム　100 mg

上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。　この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９７°であったのに対し塗布後では６４°まで低下し良好な親水性化効果を示した。また親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認され、眼刺激性は認められなかった。

【００３３】（比較例１）

【００３４】

【表７】

塩化ナトリウム	700 mg
塩化カリウム	200 mg

【００３５】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９６°であり、塗布後は９７°で親水性化効果を示さなかったが、成分はコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認され、眼刺激性は認められなかった。

【００３６】（比較例２）

【００３７】

6

*【００２６】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。　この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９８°であったのに対し塗布後では７６°まで低下し良好な親水性化効果を示した。また親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認され、眼刺激性は認められなかった。

【００２７】（実施例５）

【００２８】

【表５】

塩化ナトリウム	550 mg
塩化カリウム	100 mg
キトサン加水分解成分（B）	800 mg

【００２９】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。　この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９６°であったのに対し塗布後では７１°まで低下し良好な親水性化効果を示した。また親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存しないことが確認され、眼刺激性は認められなかった。

【００３０】（実施例６）

【００３１】

【表６】

塩化ナトリウム	400 mg
ホウ酸	10 mg
ホウ砂	50 mg
キトサン加水分解成分（B）	400 mg
加水分解コラーゲンペプチド（A）	300 mg

【００３２】

【表８】

塩化ナトリウム	500 mg
塩化カリウム	300 mg
加水分解コラーゲンペプチド（C）	600 mg

【００３８】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９５°であったのに対し塗布後では７１°まで低下し良好な親水性化効果を示したが、親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存し離脱しにくいことが確認された。また眼刺激性は認められなかった。

【００３９】（比較例３）

【００４０】

【表９】

塩化ナトリウム	500 mg
塩化カリウム	300 mg
キトサン加水分解成分（C）	500 mg

【００４１】上記成分に蒸留水を加え溶解後、全量を１００ｍｌとし眼科用人工涙液を得た。この液について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９６

7

°であったのに対し塗布後では６９°まで低下し良好な親水性化効果を示したが、親水性化成分はコンタクトレンズ表面に残存し離脱しにくいことが確認された。また眼刺激性は認められなかった。

【００４２】（比較例４）マイティアＣＬ（千寿製薬株式会社製）について実施例１と同様に評価したところ、接触角は塗布前は９８°であったのに対し塗布後では９０°で良好な親水性化効果を示さなかった。含有成分がコンタクトレンズ表面に僅かに残存していることが確認された。また眼刺激性は認められなかった。

【００４３】＜殺菌性試験＞抗生物質力価測定方法感受*

8

*性ディスク試験に準拠して殺菌効力を評価した。試供菌は大腸菌（IFO No.12732）、培地はＢＴＢ加標準寒天培地を用いて実施例４及び比較例１について実施した。陽性対照に０．００１％塩化ベンザルコニウム溶液、陰性対照に生理食塩水を用いた。その結果、陽性対照の０．００１％塩化ベンザルコニウム溶液の阻止円が１１mmであったのに対して、実施例３の阻止円は１０mmであり殺菌性を示した。比較例１及び生理食塩水の阻止円は形成せず殺菌性は認められなかった。

【００４４】

【表１０】

備考：	加水分解コラーゲンペプチド（A）	分子量８００～１５００
	加水分解コラーゲンペプチド（B）	分子量２０００～５０００
	加水分解コラーゲンペプチド（C）	分子量５０００～８０００
	キトサン加水分解成分（A）	分子量１０００～２０００
	キトサン加水分解成分（B）	分子量６０００～８０００
	キトサン加水分解成分（C）	分子量９０００～１４０００

【００４５】

【発明の効果】本発明は、水への溶解性、保湿性、生体適合性の高い親水性成分を含む眼科用人工涙液であり、点眼することでドライアイによる涙液不足を補うことができる。　請求項１ではコンタクトレンズ表面に親水性を付与することができコンタクトレンズの装用性が向上する効果がある。請求項２では請求項１の効果とキトサン加水分解成分による二重の親水性化効果の効果及び殺菌効果がある。請求項３では請求項１と同様の効果と殺菌効果があり、これらを適時用いることでコンタクトレンズ表面の保水性を向上させ装用時の不快な曇りの発生やコンタクトレンズ表面の破水による視力の散乱等の防止及び人工涙液またはコンタクトレンズ表面の細菌汚染を防止することができる。さらにその優れた保湿性、殺菌性等により角膜創傷等の保護剤としての効果もある。

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Artificial tear fluid for ophthalmology characterized by using a hydrolysis collagen peptide as an indispensable component.

[Claim 2] Artificial tear fluid for ophthalmology characterized by including a chitosan hydrolysis component as a hydrolysis collagen peptide and a disinfection nature component.

[Claim 3] Artificial tear fluid for ophthalmology characterized by using a chitosan hydrolysis component as an indispensable component.

[Claim 4] Artificial tear fluid for ophthalmology according to claim 1 or 2 characterized by the average molecular weight of the above-mentioned hydrolysis collagen peptide being 800-5000.

[Claim 5] Artificial tear fluid for ophthalmology according to claim 2 or 3 characterized by the average molecular weight of the above-mentioned chitosan hydrolysis component being 1000-8000.

[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] this invention can be used for a contact lens wearing person, an ophthalmopathy patient, etc. about the artificial tear fluid ophthalmic solution which can be used for a dry eye patient as a substitute of tear fluid.

[0002]

[Description of the Prior Art] The tear fluid of a human body has the important role of defending an eye from external ultraviolet rays, infrared radiation, dust, a microorganism, and other xenobioticss, and also has the function as a kind of lens for acquiring a normal visual acuity. However, it is presumed that this amount of tear fluid has the large personal equation, and about twenty percent of Japanese people are the dry eye with few amounts of tear fluid, and the status which is a big fault on the function of an eye and is always dried generates dry eye. Especially for a contact lens wearing person, it becomes a problem in the visual-acuity correction and wearing fitting, and the contact lens wearing person of dry eye is made to make unavoidable short-time wearing or instillation of frequent artificial tear fluid. Moisture is compensated with instillation of fact artificial tear fluid, and a continuation of contact lens wearing is attained by flushing the mucins which carried out xeransis adhesion on a contact lens front face. Therefore, instillation of selection and the wearing technique of the contact lens which generally suited the individual, and artificial tear fluid is effective.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] As for the artificial tear fluid used now, my ****** CL (1000 congratulation medicine manufacture incorporated company make) and sodium chondroitin sulfate which consist of lens ****** S (product made from the Santan Pharmaceutical ********, Inc.) and the sodium chloride which consist of a sodium chloride, potassium chloride, and a sorbic acid, potassium chloride, a boric acid, EDTA-2Na, the polysorbate 80, and chlorhexidine glyconate, 1% (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd. make) of the ********** instillation liquid which consists of a chlorobutanol, etc. are mentioned. However, it is a well-known fact that, as for front 2 persons' ophthalmic solution, these antisepsis and a germicide cause eye allergy including antisepsis and germicide of chemosynthesis matter, such as a sorbic acid and chlorhexidine glyconate, and carrying out adsorption survival is also further checked by the soft contact lens (dry eye, Kazuo Tsubota work, etc.). Moreover, the latter sodium chondroitin sulfate is one of a living body's intercellular-matrix components, the effectiveness is accepted as a protective agent of a wound, and it is checked that it is effective in the cornea protection at the time of a cornea sublation operation and contact lens wearing. However, since sodium chondroitin sulfate is a macromolecule with several 10,000 - several 100,000 molecular weight, if it is exposed to conditions, such as denaturation and xeransis, a dissolved water in fuel will fall. Therefore, since residual fixing is carried out on a contact lens front face when a contact lens wearing person applies eyewash, it is not desirable.

[0004] Then, this invention makes it a technical probrem to solve these troubles, inquires zealously and reaches. That is, the purpose of this invention is offering the artificial tear fluid for ophthalmology containing the hydrophilic high component of the solubility to water, ******, and a biocompatibility.

[0005]

[Means for Solving the Problem] this invention found out that this purpose was attained by using the chitosan hydrolysis component which understands the chitosan with the hydrolysis collagen peptide, the high biocompatibility, and disinfection nature of low molecular weight while understand the

collagen which is a biogenic substance an added water part and being obtained an added water part, and is obtained. Moreover, since a part of chitosan hydrolysis component shows a disinfection potency like chitosan, it has the operation as a microbial contamination inhibitor. The artificial tear fluid for ophthalmology characterized by being completed based on such knowledge and this invention using (1) hydrolysis collagen peptide as an indispensable component, (2) Artificial tear fluid for ophthalmology characterized by including a chitosan hydrolysis component as a hydrolysis collagen peptide and a disinfection nature component, (3) Artificial tear fluid for ophthalmology characterized by using a chitosan hydrolysis component as an indispensable component, (4) Let the artificial tear fluid for ophthalmology characterized by the average molecular weight of the above-mentioned hydrolysis collagen peptide being 800-5000, and the artificial tear fluid for ophthalmology characterized by the average molecular weight of the (5) above-mentioned chitosan hydrolysis component being 1000-8000 be summaries.

[0006] When this invention is explained concretely below, a collagen is the principal component of a living body connective tissue, and is protein containing many glycines, propynes, and hydroxyprolines. Generally the collagen itself is water-insoluble nature, and the object which carried out denaturation processing is called gelatin, it is water-soluble and is widely used as thickeners, such as food, cosmetics, and the drug. However, since gelatin is protein of a macromolecule, if it adheres to a contact lens etc., it can be hard to take, and once it dries, the solubility to water has the fault which falls to a degree very much. Therefore, it will remain on a contact lens and will become one of dirt components. However, the above faults do not have the hydrolysis collagen peptide which understands a collagen an added water part and is obtained, and it shows good water solubility, forms a hydrophilic layer in front faces, such as a contact lens, further, and gives good ******, and since it is a water-soluble peptide, it can carry out adsorption and desorption more easily than a contact lens front face.

[0007] Average molecular weight is 800-5000, the hydrolysis collagen peptide used by this invention does not have a hydrophilic property and the enough ****** effect, and since we are further anxious also about the incorporation by the interior of a lens, it is inconvenient at 800 or less in respect of the adsorption and desorption to front faces, such as a fall with it, a contact lens, etc. which are not desirable. [large molecular weight and] [water-soluble at 5000 or more] Since a hydrolysis collagen peptide is the fragment of the collagen molecule of a biogenic substance, its fitting and safety to a living body are high.

[0008] The chitosan hydrolysis component used by this invention understands the chitosan which carried out the deacetylation of the chitin which is the principal component of the coat of a crab or a shrimp an added water part, and is obtained. Chitosan is polysaccharide, and it is known that the compatibility to the living body and fitting are very excellent, and it is used as a wound protective coat or an implant material. Moreover, since it is outstanding thickening polysaccharide, it is used for food, cosmetics, etc. as a high thickener of safety. Furthermore an antimicrobial activity is also shown, and it is used as an antibacterial component of medical-application antibacterial fiber, and is a component very useful in respect of safety, a biocompatibility, and an antimicrobial activity. However, since chitosan is polysaccharide of a macromolecule, once it dries [denaturation or], a dissolved water in fuel falls and it has the fault of becoming easy to remain on a contact lens front face etc. It finds out that such a fault is lost in [in a certain within the limits] molecular weight dependence, and the easy absorptivity and desorptivity on the front face of a contact lens etc. was accepted in further specific molecular weight within the limits. Therefore, average molecular weight is 1000-8000, the chitosan hydrolysis component used by this invention does not have a hydrophilic property and the enough water-retention effect, and since we are further anxious also about the incorporation by the interior of a lens, it is inconvenient at 1000 or less in respect of adsorption and desorption, such as a fall with it, a contact lens front face, etc. which are not desirable. [large molecular weight and] [water-soluble at 8000 or more] Since a chitosan hydrolysis component has the same function as chitosan, it is very useful in respect of a biocompatibility, compatibility, and an antimicrobial activity, and can expect disinfection of the hydrophilic property and water-retention grant to a contact lens front face etc., the bacteria in a palpebra, etc., the antisepsis effect of artificial tear fluid, and the safety reservation to a living body. Hydrolysis can be performed by general technique, such as a zymolysis or decomposition by the acid.

[0009] The ophthalmic solution of this invention can contain a well-known component conventionally in addition to these components. The anti-inflammatory agents for preventing anti-oxidants, such as tocopherol acetate for preventing the oxidization degradation by mineral salt, such

as a sodium chloride for maintaining the same osmotic pressure as the phosphoric acid, and the salt and the boric acid for maintaining the same fluidity as tear fluid, and buffers for pH, such as the salt, and tear fluid and potassium chloride, and oxygen and ultraviolet rays and an ascorbic-acid compound, and inflammation, such as glycyrrhizin acid chloride, etc. can be included. The artificial tear fluid for ophthalmology of this invention is the ophthalmic solution excellent in the biocompatibility obtained as mentioned above, a hydrophilic property, ******, etc., and can expect the usefulness.

[0010]

[Function] A hydrolysis collagen peptide and a chitosan decomposition component show a hydrophilic property, a water retention, and a biocompatibility, and the artificial tear fluid for ophthalmology by this invention plays the role of the high artificial tear fluid of safety.

[0011]

[Example] Although an example explains concretely below, this invention is not limited to these.

[0012] (Example 1)

[0013]

[Table 1]

塩化ナトリウム	700 mg
塩化カリウム	100 mg
加水分解コラーゲンペプチド (A)	800 mg

[0014] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. It evaluated [liquid / this] about contact angle change of a contact lens, permeability change of a contact lens, and eye tunica-mucosa stimulative.

[0015] Two drops of artificial tear fluid for ophthalmology obtained by the contact angle change examination this example of a <error-criterion (a)> contact lens was dropped at the contact lens (******** HDk, SEIKO contact lens incorporated company make) convex, and it applied to the front face in the cotton swab, and was made to dry at a room temperature for 1 hour. Next, the contact angle of a contact lens convex was measured using the commercial contact angle meter. Consequently, to the contact angle having been 97 degrees before the application, after the application fell to 64 degrees and showed the good hydrophilic-property-ized effect.

[0016] (b) Two drops of artificial tear fluid for ophthalmology obtained by the permeability change this example of a contact lens was dropped at the contact lens (******** HDk, SEIKO contact lens incorporated company make) convex, and it applied to the front face in the cotton swab, and was made to dry at a room temperature for 1 hour. Next, blow xeransis was carried out with the back air rinsed for 30 seconds with city water. The repeat ophthalmic-solution processing contact lens was obtained for this operation 20 times. This contact lens was put in into 50ml city water, and it stirred for 15 minutes, and was made to secede from a hydrophilic-ized component. At this time, the unsettled permeability of a contact lens, the permeability of an ophthalmic-solution processing contact lens, and the permeability after secession processing by city water were measured. Consequently, although, as for after ophthalmic-solution processing, adsorption of a hydrophilic-ized component accepted clearly, adsorption of a hydrophilic-ized component disappearing and not remaining on a contact lens front face was checked by secession processing by city water.

[0017] (c) Eye-irritation-test contact lens care supply safety independence criteria Eye tunica-mucosa stimulative It carried out according to the technique.(contact lens association establishment) of a soft contact lens. The sample offer ophthalmic solution was used with the undiluted solution. As a result, eye stimulative did not accept (negative).

[0018] (Example 2)

[0019]

[Table 2]

塩化ナトリウム	600 mg
塩化カリウム	100 mg
加水分解コラーゲンペプチド (B)	700 mg

[0020] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, to having been 97 degrees, after the application, the contact angle fell to 66 degrees and showed the good hydrophilic-property-ized effect before the

application. Moreover, it was checked that a hydrophilic-ized component does not remain on a contact lens front face, and eye stimulative did not accept.
[0021] (Example 3)
[0022]
[Table 3]

塩化ナトリウム	550 mg
塩化カリウム	100 mg
加水分解コラーゲンペプチド (B)	200 mg
グリチルリチン酸ジカリウム	200 mg

[0023] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, to having been 98 degrees, after the application, the contact angle fell to 71 degrees and showed the good hydrophilic-property-ized effect before the application. Moreover, it was checked that a hydrophilic-ized component does not remain on a contact lens front face, and eye stimulative did not accept.
[0024] (Example 4)
[0025]
[Table 4]

塩化ナトリウム	550 mg
塩化カリウム	100 mg
キトサン加水分解成分 (A)	600 mg

[0026] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, to having been 98 degrees, after the application, the contact angle fell to 76 degrees and showed the good hydrophilic-property-ized effect before the application. Moreover, it was checked that a hydrophilic-ized component does not remain on a contact lens front face, and eye stimulative did not accept.
[0027] (Example 5)
[0028]
[Table 5]

塩化ナトリウム	550 mg
塩化カリウム	100 mg
キトサン加水分解成分 (B)	800 mg

[0029] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, to having been 96 degrees, after the application, the contact angle fell to 71 degrees and showed the good hydrophilic-property-ized effect before the application. Moreover, it was checked that a hydrophilic-ized component does not remain on a contact lens front face, and eye stimulative did not accept.
[0030] (Example 6)
[0031]
[Table 6]

塩化ナトリウム	400 mg
ホウ酸	10 mg
ホウ砂	50 mg
キトサン加水分解成分 (B)	400 mg
加水分解コラーゲンペプチド (A)	300 mg

[0032]
Dipotassium glycyrrhizinate 100 mg Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, to having been 97 degrees, after the application, the contact angle fell to 64 degrees and showed the good hydrophilic-property-ized effect before the application. Moreover, it was checked that a hydrophilic-ized component does not remain on a contact lens front face, and eye stimulative did not accept.
[0033] (Example 1 of a comparison)
[0034]
[Table 7]

塩化ナトリウム	700 mg
塩化カリウム	200 mg

[0035] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. Although a contact angle is 96 degrees before an application and after the application did not show a hydrophilic-property-ized effect at 97 degrees when it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, it was checked that a component does not remain on a contact lens front face, and eye stimulative did not accept.

[0036] (Example 2 of a comparison)

[0037]

[Table 8]

塩化ナトリウム	500 mg
塩化カリウム	300 mg
加水分解コラーゲンペプチド (C)	600 mg

[0038] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, although the contact angle fell to 71 degrees after the application and showed the good hydrophilic-property-ized effect to having been 95 degrees before the application, it was checked that it remains and is hard to secede from a hydrophilic-ized component on a contact lens front face. Moreover, eye stimulative did not accept.

[0039] (Example 3 of a comparison)

[0040]

[Table 9]

塩化ナトリウム	500 mg
塩化カリウム	300 mg
キトサン加水分解成分 (C)	500 mg

[0041] Distilled water was added to the above-mentioned component, after lysis, the whole quantity was set to 100ml and the artificial tear fluid for ophthalmology was obtained. When it was similarly estimated as the example 1 about this liquid, although the contact angle fell to 69 degrees after the application and showed the good hydrophilic-property-ized effect to having been 96 degrees before the application, it was checked that it remains and is hard to secede from a hydrophilic-ized component on a contact lens front face. Moreover, eye stimulative did not accept.

[0042] (Example 4 of a comparison) When it was similarly estimated as the example 1 about my ****** CL (1000 congratulation medicine manufacture incorporated company make), the contact angle did not show a good hydrophilic-property-ized effect at 90 degrees after the application to having been 98 degrees before the application. It was checked that the component remains slightly on the contact lens front face. Moreover, eye stimulative did not accept.

[0043] The disinfection potency was evaluated based on the <disinfection sex-test> antibiotic titration technique sensitivity-disc examination. The sample offer bacillus used Escherichia coli (IFO No.12732), the culture medium used BTB ****** agar medium, and it carried out about the example 4 and the example 1 of a comparison. The benzalkonium-chloride solution was used for the positive control 0.001%, and the physiological saline was used for the negative control. Consequently, to the prevention circle of 0.001% benzalkonium-chloride solution of a positive control having been 11mm, the prevention circle of an example 3 is 10mm, and showed disinfection nature. The example 1 of a comparison and the prevention circle of a physiological saline do not form, and disinfection nature did not accept.

[0044]

[Table 10]

備考：	加水分解コラーゲンペプチド (A)	分子量800～1500
	加水分解コラーゲンペプチド (B)	分子量2000～5000
	加水分解コラーゲンペプチド (C)	分子量5000～8000
	キトサン加水分解成分 (A)	分子量1000～2000
	キトサン加水分解成分 (B)	分子量6000～8000
	キトサン加水分解成分 (C)	分子量9000～14000

[0045]

[Effect of the Invention] this invention is artificial tear fluid for ophthalmology containing the hydrophilic high component of the solubility to water, ******, and a biocompatibility, and can

compensate the shortage of tear fluid by dry eye with applying eyewash. In a claim 1, it is effective in being able to give a hydrophilic property to a contact lens front face, and the wearing nature of a contact lens improving. In a claim 2, there are an effect of the effect of a claim 1 and the double hydrophilic-property-ized effect by the chitosan hydrolysis component and the disinfection effect. In a claim 3, there are a claim 1, same effect, and the disinfection effect, the water retention on the front face of a contact lens can be raised by using these timely, and the contamination on prevention of occurrence of the unpleasant cloudiness at the time of wearing, dispersion of the visual acuity by the amniorrhexis on the front face of a contact lens, etc. and artificial tear fluid, or the front face of a contact lens can be prevented. Furthermore, there is an effect as protective agents, such as a cornea wound, by the outstanding ******, disinfection nature, etc.

[Translation done.]